



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 31/495, 9/00	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/01133 (43) Date de publication internationale: 14 janvier 1999 (14.01.99)
---	-----------	--

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/BE98/00100

(22) Date de dépôt international: 2 juillet 1998 (02.07.98)

(30) Données relatives à la priorité:
9700572 3 juillet 1997 (03.07.97) BE(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): UCB, S.A.
[BE/BE]; Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles (BE).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): FANARA, Domenico [IT/BE]; Rue Ch. Moncousin 24, B-4520 Wanze (BE). BERWAER, Monique [BE/BE]; Rue Haute 22, B-4350 Remincourt (BE). NOLF, Philippe [FR/BE]; Avenue de la Réforme 81, B-1083 Bruxelles (BE). VRANCKX, Henri [BE/BE]; Rue Rosendaël 3 Bte 17, B-1190 Bruxelles (BE). DELEERS, Michel [BE/BE]; Square des Braves 12, B-1630 Linkebeek (BE).

(74) Représentant commun: UCB, S.A.; Dépt. D.T.B.,
Mareschal-Haestier, Anne, Rue d'Anderlecht 33, B-1620 Drogenbos (BE).

(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR ORAL ADMINISTRATION, COMPRISING AN ACTIVE SUBSTANCE AND A CYCLODEXTRIN

(54) Titre: COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ADMINISTRABLES PAR VOIE ORALE, COMPRENANT UNE SUBSTANCE ACTIVE ET UNE CYCLODEXTRINE

(57) Abstract

The invention concerns pharmaceutical compositions for oral administration, comprising an active substance belonging to the family of substituted benzhydrylpiperazines and at least a cyclodextrin.

(57) Abrégé

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques administrables par voie orale comprenant une substance active appartenant à la famille des benzhydrylpipérazines substituées et au moins une cyclodextrine.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

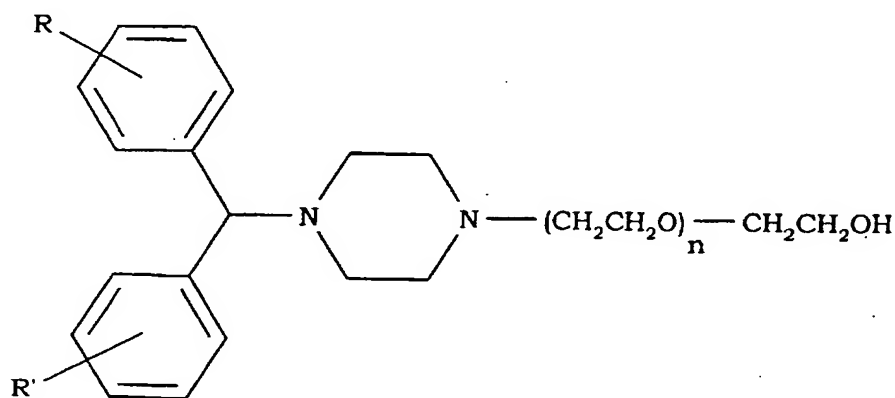
AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Compositions pharmaceutiques administrables par voie orale, comprenant une substance active et une cyclodextrine.

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques administrables par voie orale, comprenant une substance active appartenant à la famille des benzhydrylpipérazines substituées et une cyclodextrine.

5 De nombreuses substances appartenant à la famille des benzhydrylpipérazines substituées sont connues comme étant des substances ayant des propriétés pharmacologiques intéressantes.

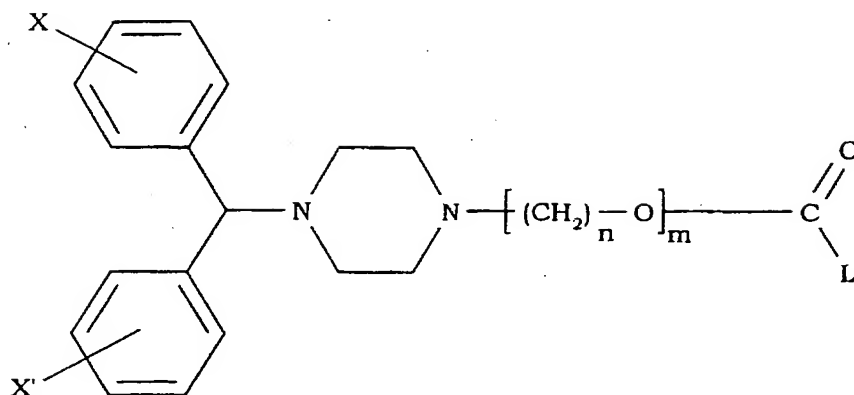
Par exemple, le brevet GB 817231 au nom de la demanderesse décrit des benzhydrylpipérazines substituées répondant à la formule générale



15 dans laquelle R et R¹ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle ou alkoxy, R et R¹ pouvant être en position ortho, méta ou para, et n représente le chiffre 1 ou 2, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Parmi ces composés, on retrouve notamment le 2-[2-[4-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]éthanol, aussi connu sous le nom d'hydroxyzine, et son dichlorhydrate, bien connus pour leurs propriétés antihistaminique et tranquillisante.

20 Le brevet EP 58146 au nom de la demanderesse décrit des benzhydrylpipérazines substituées répondant à la formule générale



dans laquelle L représente un groupe -OH ou -NH₂, X et X', pris isolément, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkoxy linéaire ou ramifié en C₁ ou C₄, ou un radical trifluorométhyle, m est égal à 1 ou 2, n est égal à 1 ou 2, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Parmi ces composés, l'acide 2-[2-[4-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]-acétique, aussi connu sous le nom de cétirizine, et son dichlorhydrate sont bien connus pour leurs propriétés antihistaminiques.

Jusqu'à présent, les seules compositions pharmaceutiques commerciales administrables par voie orale contenant ce type de composés sont de type conventionnel. Dans le cas de comprimés pelliculés, l'administration se fait par avalément grâce à l'absorption simultanée de liquide. Lorsque l'absorption doit se faire sans absorption simultanée de liquide (conditions pré ou postopératoires, absence d'eau potable, etc.), un mode conventionnel d'administration ne convient pas en raison du goût extrêmement amer de ces benzhydrylpipérazines substituées.

Différentes techniques destinées au masquage de goût de substances pharmaceutiques ont été décrites.

Par exemple, le brevet US 3558600 décrit une méthode pour masquer le goût amer d'antihistaminiques appartenant à la famille des 1-(p-chlorobenzhydryl)-pipérazines substituées, qui consiste à transformer la substance active sous forme de base libre en son sel d'un sulfate d'alkyle à chaîne longue, tel que le sulfate de stéaryle, par exemple.

Une autre méthode connue pour le masquage de goût de principes actifs consiste à former un complexe d'inclusion entre le principe actif et une cyclodextrine. Dans ce cas, le masquage du goût provient de l'emprisonnement du principe actif qui ne peut se libérer lors du passage dans la bouche. Toutefois, cette solution au problème du masquage de goût entraîne un autre problème particulier au masquage du goût de substances pharmaceutiquement actives administrées par voie orale, à savoir, le problème de la biodisponibilité et de la vitesse d'action du principe actif. En effet, si la constante d'association du complexe d'inclusion est trop grande, le principe actif risque de ne pas se

libérer suffisamment facilement pour permettre une bonne absorption dans le tractus gastro-intestinal. Dans ce cas, l'effet thérapeutique escompté ne peut pas être obtenu.

Le brevet EP 399902 mentionne ce double problème propre aux compositions pharmaceutiques administrables par voie orale, à savoir le masquage de goût associé à une
5 bonne biodisponibilité. Ce brevet décrit des formes pharmaceutiques lyophilisées et poreuses comprenant, outre les excipients et additifs conventionnels pour ce type de formulation, le principe actif et une cyclodextrine, ainsi que des procédés de préparation de ces formes pharmaceutiques. Des compositions pharmaceutiques contenant les principes actifs suivants
10 sont décrites dans les exemples de réalisation de l'invention: kétoprofène, trimipramine méthanesulfonate, zopiclone, phénobarbital, vitamine A, essence de citron, pritinamycine ou vitamine D3.

Toutefois, ce document ne permet pas de conclure que le masquage de goût et la biodisponibilité de ces principes actifs sont bien obtenus dans tous les cas. Dans le cas des substances pharmaceutiques appartenant à la famille des benzhydrylpipérazines substituées,
15 ce problème revêt une importance particulière, puisque, bien qu'il soit désirable de masquer le goût amer extrêmement désagréable de ces principes actifs, il est aussi indispensable qu'ils soient libérés immédiatement après administration pour obtenir un effet rapide et efficace.

La demanderesse s'est donc fixé comme objectif de rechercher de nouvelles compositions pharmaceutiques permettant une administration par voie orale des substances
20 pharmaceutiques appartenant à la famille des benzhydrylpipérazines substituées plus aisée que ne le permettent les compositions actuelles, tout en assurant une bonne biodisponibilité de la substance active.

Nous venons maintenant de découvrir de nouvelles formes pharmaceutiques administrables par voie orale qui permettent à la fois de masquer efficacement le goût des
25 substances appartenant à la famille des benzhydrylpipérazines substituées et d'obtenir une bonne biodisponibilité de ces composés lors de leur administration par voie orale, même sans prise de liquide simultanée. En particulier, la demanderesse s'est fixé comme objectif de rechercher de telles formulations se présentant sous la forme de comprimés mâchables, de sirops secs, de granulés ou de comprimés sublinguaux.

30 C'est pourquoi la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques administrables par voie orale comprenant une substance active appartenant à la famille des benzhydrylpipérazines substituées et au moins une cyclodextrine.

Les cyclodextrines utilisables selon la présente invention peuvent être choisies parmi les cyclodextrines α , β ou γ , ou parmi les dérivés alkylés ou hydroxyalkylés de ces dernières,
35 tels que l'heptakis(2,6-di-o-méthyl)- β -cyclodextrine (couramment abrégée DIMEB), la β -cyclodextrine méthylée aléatoirement (couramment abrégée RAMEB) et l'hydroxypropyl β -cyclodextrine (couramment abrégée HP β CD).

Parmi les substances actives appartenant à la famille des benzhydrylpipérazines substituées, nous citerons en particulier l'acide 2-[2-[4-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]-acétique (cétirizine), le 2-[2-[4-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]éthanol (hydroxyzine), l'acide 2-[2-[4-[bis(4-fluorophényl)méthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]acétique (éflétirizine), la 1-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]-4-[(3-méthylphényl)méthyl]pipérazine (mécizine) ou la 1-[(4-tert-butylphényl)méthyl]-4-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]pipérazine (bucizine), leurs isomères optiquement actifs ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention peuvent se présenter sous diverses formes administrables par voie orale. En particulier, les compositions pharmaceutiques selon la présente invention peuvent se présenter sous forme de sirops secs, de comprimés mâchables, de granulés ou de comprimés sublinguaux qui se prêtent particulièrement bien à une administration par voie orale sans absorption simultanée de liquide.

Les excipients utilisés sont les excipients conventionnels utilisés pour ce genre de compositions.

Dans le cas de sirops secs et de granulés, on peut utiliser par exemple des diluants comme les polyols (mannitol, sorbitol, saccharose ...) et des arômes.

Dans le cas des comprimés mâchables, on peut utiliser tout excipient classique fournissant de bons paramètres de compression tels que des diluants (mannitol, sorbitol...), des agents de délitement ou gonflants (polyvinylpolypyrrolidone, croscarmellose sodique, amidons et dérivés, cellulose et dérivés...), des agents lubrifiants (stéarate de magnésium...), des agents d'écoulement (aérosil 200...) et des arômes.

Dans le cas de comprimés sublinguaux, on peut utiliser les excipients cités ci-dessus en choisissant parmi ceux qui sont hydrosolubles.

En ce qui concerne les méthodes de préparation, toutes les méthodes courantes utilisées par les pharmaciens pour la préparation de ce type de compositions peuvent être utilisées.

Si on le souhaite, le complexe de la substance active avec la cyclodextrine peut préalablement être préparé, par exemple, en malaxant la substance active et la cyclodextrine en présence d'eau ou en préparant une solution aqueuse contenant la substance active et la cyclodextrine dans le rapport molaire souhaité.

Alternativement, la substance active et la cyclodextrine peuvent être simplement mélangées avec les autres excipients et adjuvants.

Les exemples qui suivent illustrent la présente invention sans la limiter. Dans ces exemples, les parties sont exprimées en poids.

Exemple 1 - Test d'amertume.

Différentes solutions sont préparées en ajoutant la β -cyclodextrine à une solution de 2 mg/ml de dichlorhydrate de cétirizine de telle sorte que le rapport molaire entre la β -cyclodextrine et la cétirizine soit respectivement de 0, 0,5, 1,0, 2,0 et 4,0.

5 L'amertume de ces solutions a été testée sur un groupe de 7 personnes. Les résultats de ce test sont présentés dans le Tableau 1.

Tableau 1 - Test d'amertume

10	<u>Rapport molaire</u>						
	<u>β-CD/cétirizine</u>		<u>0,0</u>	<u>0,5</u>	<u>1,0</u>	<u>2,0</u>	<u>4,0</u>
	Absence d'amertume	0	0	0	3	7	
	Amertume très faible	0	1	6	4	0	
	Amertume marquée		7	6	1	0	0

15 On remarque une réduction de l'amertume du dichlorhydrate de cétirizine lorsque la β -cyclodextrine est ajoutée à la solution de dichlorhydrate de cétirizine. Cette réduction est particulièrement remarquable lorsque le rapport molaire entre la β -cyclodextrine et le dichlorhydrate de cétirizine est compris entre 1,0 et 4,0.

20 Exemple 2 - Test de solubilité.

La solubilité de molécules hydrophobes dans l'eau est accrue en présence de cyclodextrines, à la fois en ce qui concerne la vitesse de solubilisation et la quantité de substance active solubilisée. La modification de la solubilité dans l'eau d'une substance active hydrophobe en présence de cyclodextrine constitue donc une méthode couramment utilisée

25 pour mettre en évidence la formation d'un complexe d'inclusion (voir J. SZETLI, dans V.F. SMOLEN and L.A. BALL, Controlled Drug Bioavailability, Vol. 3, Wiley, New York (1985), 365-420).

Bien que le dichlorhydrate de cétirizine soit bien soluble dans l'eau à pH neutre, sa solubilité est beaucoup plus faible lorsque le pH est compris entre 2,5 et 3,5 (solubilité de l'ordre de 1 g/100 ml). Dans ce test, on a examiné la modification de la solubilité du

30 dichlorhydrate de cétirizine dans l'eau à pH 3,4 en présence de β -cyclodextrine, afin de mettre en évidence la formation d'un complexe d'inclusion entre la cétirizine et la β -cyclodextrine.

Deux solutions A et B ont été préparées. La solution A contenait le dichlorhydrate de cétirizine dans de l'eau à pH 3,4; la solution B contenait le dichlorhydrate de cétirizine et la

35 β -cyclodextrine dans un rapport molaire 1:1 dans de l'eau à pH 3,4. Ces deux solutions ont été agitées à température ambiante jusqu'à ce que l'équilibre thermodynamique ait été atteint.

Après agitation, on ne parvient à dissoudre dans la solution A qu'une quantité très faible de cétirizine (1 g/100 ml d'eau). La solution B, quant à elle, a permis de solubiliser 27 g/100 ml de cétirizine dans la phase aqueuse.

5 D'autre part, la β -cyclodextrine est peu soluble dans l'eau (1,85 g/100 ml). Sa solubilité augmente au fur et à mesure que l'on ajoute du dichlorhydrate de cétirizine, jusqu'à un rapport molaire de β -cyclodextrine/cétirizine de 1:1. A pH 3,4, la solubilité de la β -cyclodextrine augmente par un facteur d'au moins 30.

Exemple 3 - Mise en évidence de la formation d'un complexe par spectroscopie UV.

10 La complexation d'un hôte par une cyclodextrine se traduit en général par un léger déplacement du maximum d'absorption en spectroscopie UV et/ou par une modification du coefficient d'extinction molaire (J. SZETLI dans Cyclodextrin Technology, Chapter 2.2.4.2, Kluwer Academic Publishers, 1988).

15 Différentes solutions contenant des rapports molaires différents de dichlorhydrate de cétirizine/ β -cyclodextrine ont été préparées, et les différences d'absorbance à 230 nm ont été déterminées. En effet, la cétirizine dans l'eau présente un maximum d'absorption à 230 nm en absence de cyclodextrine.

20 On constate une diminution de l'absorbance au maximum d'absorption au fur et à mesure que la concentration de β -cyclodextrine augmente. Cet effet hypochromatique indique la formation d'un complexe d'inclusion.

Exemple 4 - Compétition pour la complexation avec des indicateurs colorés.

25 Dans cet exemple, on observe les modifications du spectre d'absorption dans le visible d'une solution contenant un complexe entre une cyclodextrine et un indicateur coloré lorsque la cétirizine est introduite dans la solution. Dans ce cas, la cétirizine entre en compétition avec l'indicateur coloré pour la formation d'un complexe d'inclusion. Les modifications du spectre dans le visible permettent donc de déterminer si la cétirizine forme un complexe d'inclusion avec la cyclodextrine.

30 Deux indicateurs acide-base ont été utilisés: cristal violet et méthyl orange. Dans le cas des indicateurs acide-base, les modifications du spectre d'absorption dues à la complexation par une cyclodextrine sont souvent importantes étant donné que la complexation provoque une modification du pK de l'indicateur. Si le pH de la solution est proche du pK, l'addition d'une cyclodextrine à une solution d'indicateur acide-base provoque l'ionisation ou la désionisation de l'indicateur, ce qui se traduit par une modification de la couleur de la
35 solution. Par conséquent, le maximum d'absorption du spectre visible se déplace en fonction du degré de complexation.

Lorsqu'on introduit le dichlorhydrate de cétirizine dans une solution aqueuse contenant un indicateur acide-base et la β -cyclodextrine, on observe également un

déplacement du maximum d'absorption, indiquant par là qu'une partie de l'indicateur n'est plus complexé par la β -cyclodextrine. Ceci signifie qu'une partie de la β -cyclodextrine a servi à complexer la cétirizine introduite dans le milieu. (J. SZETLI dans Cyclodextrin Technology, Chapter 2.2.4.1, Kluwer Academic Publishers, 1988).

- 5 On détermine une valeur moyenne de la constante d'association de 3292 mol^{-1} pour la compétition avec le cristal violet et de 3587 mol^{-1} pour la compétition avec le méthyl orange.

Exemple 5 - Identification de la formation d'un complexe par RMN du proton.

- 10 La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) est couramment utilisée pour mettre en évidence la formation de complexes d'inclusion avec les cyclodextrines (F. DJEDAINI et B. PERLY dans D. DUCHENE, New Trends in Cyclodextrin and Derivatives, Chap. 6, § 2&3, Edition de Santé, Paris 1991, F. DJEDAINI et al., J. Pharm. Sciences, 79 (7), 643-646 (1990)).

- 15 Dans ce test, différentes solutions contenant des rapports molaires variables de β -cyclodextrine/dichlorhydrate de cétirizine dans un mélange $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$ 9:1 ont été analysées par spectroscopie RMN du proton. Les régions du spectre observées correspondent à la zone de fréquence de résonance des protons 2 à 6,6' ($\delta = 3,0$ à $4,0 \text{ ppm}$) de la β -cyclodextrine et à la zone de fréquence de résonance des protons aromatiques de la cétirizine ($\delta = 7,2$ à $7,6 \text{ ppm}$).

- 20 Un seul pic de résonance à une fréquence de résonance moyenne entre la fréquence de résonance de la molécule libre et celle de la molécule complexée est observé pour chaque proton. Cela signifie que le système analysé est en régime d'échange plus rapide que l'échelle de temps de la mesure RMN.

- 25 Lorsque la quantité de cétirizine présente en solution avec la β -cyclodextrine augmente, on observe un déplacement important vers les champs élevés pour les protons situés à l'intérieur de la cavité hydrophobe de la β -cyclodextrine (protons 3 et 5). Par contre, les fréquences de résonance des protons situés à l'extérieur de la cavité de la β -cyclodextrine (protons 2 et 4) ne se déplacent pratiquement pas. Ceci démontre clairement la formation d'un complexe d'inclusion dans la cavité de la β -cyclodextrine.

- 30 En ce qui concerne les protons de la cétirizine, on constate que seuls les protons aromatiques subissent un déplacement de leur fréquence de résonance. L'interprétation complète est compliquée par le recouvrement des signaux de résonance des 9 protons aromatiques. Cette observation indique l'inclusion de la partie aromatique de la cétirizine dans la cavité de la β -cyclodextrine.

- 35 En outre, le coefficient de stoechiométrie du complexe a été déterminée par la technique de la variation continue aussi appelée "méthode de Job" (voir F. DJEDAINI et al., J. Pharm. Sciences, 79 (7), 643-646 (1990), P. JOB, Ann. Chim., 9, 113-134 (1928)). La variation du shift chimique pour le proton 3 de la β -cyclodextrine a été prise comme variable. Par cette méthode, on détermine que le complexe formé a une stoechiométrie 1:1.

Exemple 6 - Comprimés mâchables de cétirizine à base de polyols

Le dichlorhydrate de cétirizine (10 parties) et la β -cyclodextrine (55 parties) sont malaxées en présence d'eau dans un mélangeur planétaire pendant 20 minutes. De cette manière, on forme le complexe entre le dichlorhydrate de cétirizine et la β -cyclodextrine. Ce mélange est ensuite séché en étuve.

Après séchage, le complexe est mélangé avec les excipients suivants: Sorbitol (29,45 parties, Acesulfam K (0,7 parties) Aerosil 200 (0,3 parties), Croscarmellose Na (2,1 parties), Glycamil (1,2 partie), arôme de réglisse (0,25 partie).

Le mélange est ensuite comprimé de manière conventionnelle.

Exemple 7 - Comprimés mâchables de cétirizine sans polyols

Le complexe dichlorhydrate de cétirizine et de β -cyclodextrine est préparé de la même manière que dans l'exemple 6. Les excipients utilisés sont les suivants:

Polyvinylpolypyrrolidone (35 parties), Avicel pH 101 (50 parties), Avicel CE 15 (7 parties), Aerosil 200 (1 partie), Stéarate de magnésium (1,6 partie), Acesulfam K (1,4 partie), Arômes (2,7 parties).

Exemple 8 - Sirop sec de cétirizine.

Deux compositions A et B ont été préparées en mélangeant les ingrédients repris dans le Tableau:

<u>Constituant</u> (en parties)	<u>A</u>	<u>B</u>
Cétirizine.2HCl	5	10
β -cyclodextrine	27,5	55
Arôme	0,5	0,5
Mannitol	q.s. ad 1000	q.s. ad 1000

Le mélange est granulé avec de l'eau en mélangeur planétaire, puis extrudé. L'extrudat obtenu est séché en lit d'air fluidisé.

Exemple 9 - Granulés d'hydroxyzine

Une composition C a été préparée en mélangeant les ingrédients repris dans le

Tableau:

<u>Constituant</u> (en parties)	<u>C</u>
Hydroxyzine.2 HCl	25
β -cyclodextrine	142
Arôme	2
Saccharose impalpable	q.s. ad 1000

Le mélange est granulé avec de l'eau en mélangeur planétaire, puis extrudé. L'extrudat est séché en lit d'air fluidisé.

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique administrable par voie orale comprenant une substance active appartenant à la famille des benzhydrylpipérazines substituées et au moins une cyclodextrine.
2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'un comprimé mâchable, d'un sirop sec, de granulés ou d'un comprimé sublingual.
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que la substance active est choisie parmi le groupe constitué de la cétirizine, l'hydroxyzine, l'éfélétrizine, la méclizine et la buclizine, leurs isomères optiquement actifs et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
4. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la cyclodextrine est choisie parmi le groupe constitué des cyclodextrines α , β ou γ et des dérivés alkylés ou hydroxyalkylé de ces dernières, tels que l'heptakis(2,6-di-o-méthyl)- β -cyclodextrine, la β -cyclodextrine méthylée aléatoirement et l'hydroxypropyl β -cyclodextrine.
5. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le rapport molaire entre la cyclodextrine et la substance active est compris entre 1,0 et 4,0.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/BE 98/00100

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/495 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 605 203 A (SENJU) 6 July 1994 see the whole document ---	1-5
Y	DATABASE WPI Week 8551 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 85-319295 '51! XP002058687 see abstract & JP 60 204712 A (SS PHARMACEUTICAL KK) 16 October 1985 ---	1-5
A	EP 0 058 146 A (UCB S.A., BE) 18 August 1982 cited in the application see the whole document -----	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

*** Special categories of cited documents :**

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 October 1998

Date of mailing of the international search report

21/10/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/BE 98/00100

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 605203	A	06-07-1994	AT 164068 T	15-04-1998
			AU 666413 B	08-02-1996
			AU 5259793 A	07-07-1994
			BG 61101 B	29-11-1996
			BG 98327 A	15-08-1994
			CA 2112014 A	26-06-1994
			CN 1094614 A	09-11-1994
			CZ 9302836 A	13-07-1994
			DE 69317537 D	23-04-1998
			DE 69317537 T	09-07-1998
			ES 2115733 T	01-07-1998
			FI 935851 A	26-06-1994
			HU 69385 A	28-09-1995
			HU 9500476 A	28-09-1995
			JP 6239748 A	30-08-1994
			LT 1669 A,B	25-10-1994
			LV 10688 A	20-06-1995
			LV 10688 B	20-10-1995
			NO 934630 A	27-06-1994
			NZ 250519 A	28-03-1995
			PL 301588 A	27-06-1994
			SK 147493 A	06-07-1994
			US 5419898 A	30-05-1995
EP 58146	A	18-08-1982	AT 8140 T	15-07-1984
			AU 544066 B	16-05-1985
			AU 8023182 A	12-08-1982
			CA 1199918 A	28-01-1986
			CY 1307 A	06-12-1985
			DK 5388 A,B,	07-01-1988
			DK 44082 A,B,	07-08-1982
			FI 820318 A,B,	07-08-1982
			HK 86485 A	15-11-1985
			JP 1463099 C	28-10-1988
			JP 57149282 A	14-09-1982
			JP 63011353 B	14-03-1988
			LT 73193 R	28-02-1994
			PT 74390 B	05-07-1983
			SU 1227113 A	23-04-1986
			SU 1310397 A	15-05-1987

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/BE 98/00100

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 58146	A	SU 1287749 A	30-01-1987
		US 4525358 A	25-06-1985
		ZA 8200752 A	29-12-1982

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. : Internationale No
PCT/BE 98/00100

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K31/495 A61K9/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP 0 605 203 A (SENJU) 6 juillet 1994 voir le document en entier ---	1-5
Y	DATABASE WPI Week 8551 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 85-319295 '51! XP002058687 voir abrégé & JP 60 204712 A (SS PHARMACEUTICAL KK) 16 octobre 1985 ---	1-5
A	EP 0 058 146 A (UCB S.A., BE) 18 août 1982 cité dans la demande voir le document en entier -----	1-5

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

15 octobre 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

21/10/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scarponi, U

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Der Internationale No

PCT/BE 98/00100

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 605203	A	06-07-1994	AT 164068 T	15-04-1998
			AU 666413 B	08-02-1996
			AU 5259793 A	07-07-1994
			BG 61101 B	29-11-1996
			BG 98327 A	15-08-1994
			CA 2112014 A	26-06-1994
			CN 1094614 A	09-11-1994
			CZ 9302836 A	13-07-1994
			DE 69317537 D	23-04-1998
			DE 69317537 T	09-07-1998
			ES 2115733 T	01-07-1998
			FI 935851 A	26-06-1994
			HU 69385 A	28-09-1995
			HU 9500476 A	28-09-1995
			JP 6239748 A	30-08-1994
			LT 1669 A, B	25-10-1994
			LV 10688 A	20-06-1995
			LV 10688 B	20-10-1995
			NO 934630 A	27-06-1994
			NZ 250519 A	28-03-1995
			PL 301588 A	27-06-1994
			SK 147493 A	06-07-1994
			US 5419898 A	30-05-1995
EP 58146	A	18-08-1982	AT 8140 T	15-07-1984
			AU 544066 B	16-05-1985
			AU 8023182 A	12-08-1982
			CA 1199918 A	28-01-1986
			CY 1307 A	06-12-1985
			DK 5388 A, B,	07-01-1988
			DK 44082 A, B,	07-08-1982
			FI 820318 A, B,	07-08-1982
			HK 86485 A	15-11-1985
			JP 1463099 C	28-10-1988
			JP 57149282 A	14-09-1982
			JP 63011353 B	14-03-1988
			LT 73193 R	28-02-1994
			PT 74390 B	05-07-1983
			SU 1227113 A	23-04-1986
			SU 1310397 A	15-05-1987

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Definizione Internazionale No

PCT/BE 98/00100

Formulaire PCT/ISA/210 (annexe familles de brevets) (juillet 1992)